Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Haffner

Pharmakologische Versuche an der spastischen Blase des lebenden Kaninchens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Karl Christ
aus Stuttgart

1938

Buchdruckerei Bölzle (vorm. Tübinger Studentenwerk)

Dekan: Professor Dr. Usadel

Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die bisher fast ausschließlich an isolierten Organen durchgeführte Prüfung antispastischer Mittel bedarf notwendigerweise eine Ergänzung durch ihre Auswertung am ganzen lebenden Tier. In einer Dissertation aus dem Tübinger Pharmakologischen Institut hat Klosterberg eine Methode beschrieben, die es erlaubt, die Bewegung und den Spannungszustand der normalen Harnblase am ganzen, lebenden Tier zu verfolgen. Auf Veranlassung von Prof. Haffner habe ich in den folgenden Untersuchungen versucht, die Blase durch pharmakologische Einwirkungen in einen erhöhten Spannungszustand zu bringen und an dieser nun spastischen Blase eine Reihe antispastisch wirkender Pharmaka zu untersuchen. Insbesondere galt es festzustellen, ob Mittel, die an der normalen Blase keine antispastische Wirkung gezeigt hatten, vielleicht an der spastischen Blase wirksam sind.

Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere dienten männliche Kaninchen, im Gewicht zwischen 2 und 4 kg. Das Prinzip des Verfahrens besteht darin, den Tonus und die Bewegung der Blasenmuskulatur an der Verschiebung einer künstlichen Blasenfüllung festzustellen und kurvenmäßig festzuhalten.

Die Tiere werden auf ein Kaninchenbrett aufgebunden. Das Blaseninnere wird durch einen Katheter mit einem Flüssigkeitsbehälter, der auf einer Wage steht, verbunden. Durch Heben und Senken des Tierbrettes können beliebige Niveauunterschiede zwischen Blase und Flüssigkeitsbehälter eingestellt und so das Blaseninnere unter einen beliebigen Wasserdruck gesetzt werden. Flüssigkeitsverschiebungen zwischen außen und innen werden von der Wage angezeigt und mittels eines Zeigers auf einer berußten Trommel aufgezeichnet. Änderungen des Blaseninhalts sind bei unserer Anordnung von 3,0 ccm an abzulesen. Gleichzeitig werden die Atmung, die Zeit und der Druck im Blaseninneren (Niveauunterschied zwischen Schale und Blase) mitgeschrieben. Zu dieser Druckschreibung dient eine zweite, ebenfalls auf einer Wage befestigte Schale, die mit einem offenen Wassergefäß, das am Tierbrett angebracht ist, in Verbindung steht. Das Gefäß ist so bemessen, daß eine Flüssigkeitsverschiebung von 10,0 ccm eine

Veränderung des Spiegels um 1,0 cm ergibt. So stellt diese zweite Kurve außer der Druckschreibung eine Eichkurve für die bewegte Flüssigkeitsmenge dar.

Vorversuche von Klosterberg hatten ergeben, daß es gelingt, mit Senföl und hochprozentigen Kochsalzlösungen die Blase zu „reizen", sodaß der Tonus erhöht wird und häufigere Kontraktionen einsetzen.

2%ige Kochsalzlösung reizt noch nicht, 4%ige erhöht den Tonus und belebt die Motorik. Wir verwendeten, um starken und anhaltenden Spasmus zu erzeugen, bei unseren Versuchen eine 9%ige Kochsalzlösung. Bei jedem Versuch prüften wir zuerst das Verhalten der Blase gegen Wasser, dann wurde die Blase entleert und das Wasser durch die reizende Lösung ersetzt; dabei zeigte sich mit ganz seltenen Ausnahmen bei gleichem Druck wie bei Wasser eine sehr ausgesprochene Tonussteigerung mit Belebung der Blasenbewegungen. Die Kochsalzlösung verblieb etwa eine halbe Stunde in der Blase. Nach dieser Zeit ist der Blaseninhalt mitunter etwas blutig. Darauf wurde wieder auf Wasser umgestellt. Der Reizzustand der Blase dauerte unvermindert noch etwa eine Stunde lang an.

Nach jedem Versuch hatten die Tiere eine Pause von mindestens 10 Tagen. Nach dieser Zeit zeigte die Blase in den meisten Fällen wieder normales Verhalten.

Wie Klosterberg konnten auch wir feststellen, daß die Tiere in verschiedenem Maße für die Versuche geeignet sind, und teilten sie in folgende drei Gruppen ein:

Gruppe 1: Die Tiere lassen bei 8 cm Wasserdruck 40—60 ccm Wasser ein und zeigen bei jeder weiteren Drucksteigerung eine Belebung der Motorik und auch eine Erhöhung des Tonus. Die Kochsalzlösung (9%) fließt anfangs wie Wasser ein. Nach kurzer Zeit jedoch zeigt die Blase bei demselben Druck wie Wasser häufigere und regelmäßigere Kontraktionen, die 10—20 ccm Wasser in die Schale hineinpressen, und auch der Tonus wird nun meist stark erhöht. Diese Gruppe war für unsere Versuche brauchbar.

Gruppe 2: Hier lassen die Tiere meist ohne jede Reaktion der Blase 100—120 ccm Wasser einfließen, auch bei Steigerung des Druckes zeigen sich keine Kontraktionen. Bei 9%iger Kochsalzlösung dagegen erhöht die Blase den Tonus und läßt nur 40—80 ccm ein. Die Blase zeigt dabei heftige Kontraktionen, sodaß fast jedesmal der ganze Blaseninhalt ausgepreßt wird. Auch diese Tiere sind für die Versuche brauchbar, da sie dieses Verhalten ziemlich regelmäßig zeigen.

Gruppe 3: Bei diesen Tieren können weder durch Drucksteigerung noch durch tiefe Narkose mehr als 5—10 ccm zum Einfluß gebracht werden. Allerdings beobachteten wir mitunter, daß sie an anderen Tagen verhältnismäßig gut funktionierten und 10—30 ccm einließen. Wegen der Unsicherheit des Verhaltens verwendeten wir solche Tiere nicht.

Das Verhalten der einzelnen Tiere wechselt zwar etwas; im großen Ganzen bleibt indes der Typus dauernd derselbe.

Die mitaufgeschriebene Atemkurve bot in vielen Fällen einen guten Maßstab für die Allgemeinwirkung der Pharmaka.

Die Applikation der Mittel erfolgte intravenös. Bei besonders empfindlichen Tieren erfolgte auf den Einstich der Nadel ein leichtes Nachlassen des Tonus und Aufhören der Kontraktionen. Aus diesem Grunde wurden zwischen Einstich und Injektion einige Minuten gewartet.

Wir untersuchten in dieser Weise Mittel aus folgenden Pharmakagruppen: Opiumalkaloide einschl. Papaverin, Atropin, Oktin, Pilokarpin und Narkotica. Anhangsweise wurde auch die antispastische Wirkung einer lokalen Beeinflußung der Blase untersucht und zwar mittels Lokalanästhetica, Kamillentee und Kamillosan.

In Tabelle 1 sind ausführliche Versuchsprotokolle angeführt, Tabelle 2 enthält die Versuchsergebnisse kurz zusammengestellt.

Tabelle 1.

11. 7. 36 Kaninchen Nr. 14, grau gefleckt, 3000 g

Kurve 58 wenig lebhaft, Katheter leicht einzuführen; entleert 5 ccm
H_2O Urin

bei 2 cm Überdruck fließt nichts ein

bei 4 cm Überdruck fließen 20 ccm ein

bei 6 cm Überdruck fließen langsam bis 35 ccm ein

bei 8 cm Überdruck sind 40 ccm eingeflossen.

Nach einiger Zeit treten regelmäßige Kontraktionen um 40 ccm Inhalt auf.

NaCl 9% bei 2 cm Überdruck fließt nichts ein
bei 4 cm Überdruck fließen 25 ccm ein
bei 6 cm Überdruck sind 35 ccm in der Blase
Es treten regelmäßige Kontraktionen ein, die bei 8 cm Überdruck wieder seltener werden. Es sind im ganzen 35 ccm in der Blase.

Pilocarpin 2 mg/kg zeigen deutlich eine stoßweise Ausatmung und eine Erhöhung des Blasentonus bis auf 0 ccm Inhalt. Das Tier wird unruhig: Atmung stoßweise, Tränensekretion und Kotabgang.

Atropin 0,8 mg/kg Die Atmung wird wieder stärker; der Tonus der Blase läßt sofort nach; es fließen 30 ccm Kochsalz ein. Allmählich nimmt der Tonus wieder zu bis 5 ccm Blaseninhalt. Die Kontraktionen setzen erst etwas später wieder ein.

28. 1. 17 Kaninchen Nr. 39, schwarz, 2600 g

Kurve 109 lebhaft, Katheter leicht einzuführen; entleert 20 ccm Urin.

H_2O bei 4 cm Überdruck beginnt langsam das Wasser einzufließen
bei 6 cm Überdruck sind 50 ccm,
bei 8 cm Überdruck 80 ccm eingeflossen.
Keine Kontraktionen.

NaCl 9% bei 4 cm Überdruck beginnt die Lösung langsam einzufließen
bei 6 cm Überdruck sind 20 ccm Kochsalzlösung in der Blase
bei 8 cm Überdruck sind 60 ccm in der Blase. Es treten regelmäßige Kontraktionen auf, langsam steigert sich der Tonus auf 5 ccm Inhalt.

NaCl 9% + 0,01% Pantocain bei 6 cm Überdruck sind 20 ccm der Lösung in der Blase, bei Steigerung auf 8 cm Überdruck treten sofort Kontraktionen auf. Langsam steigert sich der Tonus. Bei 6 cm Überdruck hören die Kontraktionen wieder auf.

NaCl 9% + 0,02% Pantocain Beim langsamen Drucksteigern fließen zuerst nur 5 ccm Lösung ein. Nach einigen Minuten fließen ohne jede Kontraktion 50 ccm ein; beim Drucksenken auf 6 cm fließen langsam 20 ccm aus, die beim Steigern des Druckes langsam wieder zufließen. Kontraktionen treten nur ganz vereinzelt auf, wahrscheinlich nur als Wirkung der Bauchpresse.

Tabelle 2.

Versuchsergebnisse

Erläuterungen: „Motorik“: Lebhaftigkeit und Ausschlag der Einzelkontraktionen der Blase.

Tonus: Der durch die Füllung gemessene Kontraktraktionsgrad der Blase als Ganzes.

Spasmus: Länger andauernde Tonuserhöhung ohne (registrierte) Einzelkontraktionen

Krampf: Kürzer dauernde Tonuserhöhung mit Einzelkontraktionen.

lbh.: Lebhafte, kleine Einzelkontraktionen

hfg.: Häufige große Einzelkontraktionen

selt.: Seltene Einzelkontraktionen

k.: = keine Blasenkontraktionen, sondern Wirkung von (willkürlicher) Bauchpresse.

Mittel	Einlauf bei 8 cm Wasserüberdruck		Dosen in mg/kg Tier	Wirkung
	H_2O	NaCl 9%		
Morphin	120	90 hfg.	5	Tonuserschlaffung, kleine Motorik
	45	30 lbh.	0,5	geringe Erschlaffung des Tonus, Beruhigung der Motorik
	15	40 k.	0,5	o. W.
Codein	80	90 hfg.	10	o. W.
	40	35 hfg.	10	deutliche Tonuserschlaffung
			20	deutliche Tonuserschlaffung
	70	40 hfg.	8	deutliche Tonuserschlaffung und Beruhigung der Motorik
			2	o. W.
Papaverin	45	25 hfg.	1	vielleicht kurze Tonuserschlaffung Aufhören der Motorik
	40	35 hfg.	10 / 20	Tonuserschlaffung ungewiß und kurz vorübergehend
	60	80 k.	10	deutliche Tonnserschlaffung
	60	80 lbh.	5	fragliche Wirkung

Mittel	Einlauf bei 8 cm Wasserüberdruck		Dosen in mg/kg Tier	Wirkung
	H_2O	NaCl 9%		
Atropin	0	0	5	o. W.
	45	50 lbh.	5	Tonuserschlaffung (80 ccm); Aufhören der Motorik
	35	35 lbh.	1	Beruhigung der Motorik und Tonuserschlaffung
	40	40 selt.	1	Beruhigung der Motorik; langdauernde Tonuserschlaffung
	85	40--60 selt.	0,5	Aufhören der großen Kontraktionen Aenderung des Kontraktionstypus
	25	30 k.		darnach Senföl 0,03% in H_2O ohne reizende Wirkung, worauf Atr.
			5	o. W.
	65-30	65—30 hfg.	1	kleine Motorik, die allmählich wieder größer wird; vorübergehende Tonuserschlaffung
	40	35—40	5	Tonuserschlaffung; deutliche Atemberuhigung
	75	40 hfg.	0,5	deutliche Tonuserschlaffung; Aufhören der Motorik
	20	15 hfg.	0,1	keine wesentliche Wirkung
			0,25	kurze vorübergehende Tonuserschlaffung
			0,5	kurze vorübergehende Tonuserschlaffung
	40	40	0,8	kurze vorübergehende Tonuserschlaffung
Atropin. methylobromat.	35	20 hfg.	0,2	lang anhaltende Tonuserschlaffung mit Seltenerwerden der Motorik
	35	30—5 hfg.	0,075	deutlich lang anhaltende Tonuserschlaffung; Aufhören der Motorik
			0,075	(bei H_2O) leichte tonuserschlaffende Wirkung
Hyoscyamin. brombenzylat.	60	60 hfg.	0,08	deutliche vorübergehende Tonuserschlaffung
			0,04	deutliche vorübergehende Tonuserschlaffung
	60	20 lbh.	0,03	o. W.
			0,06	o. W.
			0,12	vorübergehende Tonuserschlaffung
Atropin. benzylchlorid	80	70 k.	0,5	leichte fragliche Tonuserschlaffung
			2	leichte Tonuserschlaffung; kurz vorübergehende Beruhigung der Motorik
	70	80 hfg.	0,02	o. W.
			0,05	o. W.
			0,6	fragliche tonuserschlaffende Wirkung
			4	Tonuserschlaffung
	35	35 hfg.	1,5	deutliche Tonuserschlaffung

Mittel	Einlauf bei 8 cm Wasserüberdruck		Dosen in mg/kg Tier	Wirkung
	H_2O	NaCl 9%		
Syntropan	30	25 hfg.	5	o. W.
			10	o. W.
			14	o. W.
Octin	70	80 hfg.	20	Tonuserhöhung; Blasenkrampf; Spasmus
	40	60 k.	5	o. W.
			10	leichte Tonuserschlaffung
	75	90—20 hfg.	10	kurze vorübergehende Tonuserschlaffung
			5	o. W.
Pilocarpin	75	75—60 hfg.	1	o. W.
			1	bei H_2O nur geringe Tonuserhöhung
	30	30 hfg.	2	langsam einsetzende Tonuserhöhung bis 0 ccm Blaseninhalt
	40	40 hfg.	2	sofort einsetzende Tonuserhöhung bis 0 ccm Blaseninhalt
	85	60 hfg.	0,75	kurz dauernde Tonuserhöhung
Pilocarpin Gegenwirkung durch Atropin	40	40 hfg.	2	Pilocarpin sofortige Tonuserhöhung bis 0,0 ccm
			0,8	Atropin gute vorübergehende Tonuserschlaffung
			1,4	Atropin unsichere Tonuserschlaffung
	90	35 hfg.	2	Pilocarpin Zerstörung der rhytmischen Bewegung (Spasmus)
			1	Atropin starke Tonuserschlaffung
	60	50 hfg.	2	gute sofortige Tonuserhöhung auf 20 ccm
			0,7	Atropin sofortige beruhigende Tonuserschlaffung
	40	40 hfg.	2	sofortige Tonuserhöhung auf Pilocarpin
			0,1	Atropin allmähliche Tonuserschlaffung, Aufhören der Motorik
	25	30—20 hfg.	2	Pilocarpin sofortige Tonuserhöhung (Spasmus) Häufigerwerden d. Kontraktion.
			0,5	Atropin deutliche Tonuserschlaffung, Beruhigung der Motorik
	100	20 hfg.	1	Pilocarpin sofortige Tonuserhöhung bis zum Spasmus
			0,1	Atropin o. W.
			0,2	Atropin langsam eintretende Tonuserschlaffung
			0,2	Atropin bewirkt neuerliche Tonuserschlaffung

Mittel	Einlauf bei 8 cm Wasserüberdruck		Dosen in mg/kg Tier	Wirkung
	H_2O	NaCl 9%		
Pilocarpin Gegenwirkung durch Sympatol	90	40 hfg.	2	Pilocarpin sofortige Tonuserhöhung bis zum Spasmus
			2×5	Sympatol o. W.
			10	Sympatol allmähliche fragliche Tonuserschlaffung
Pilocarpin Gegenwirkung durch Atropin. methylobromat.	30	20 hfg.	2	Pilocarpin deutliche Tonuserhöhung lebhaftere Motorik
			0,4	Atropin. methylobromat. Tonuserschlaffung; Aufhören der Motorik
	40	40 hfg.	2	Pilocarpin sofortige Tonuserhöhung bis zum Spasmus
			0,1	Atropin. methylobromat. Tonuserschlaffung; Aufhören der Motorik
Acetylcholin	90	35 hfg.	0,2	lebhafte Motorik ohne Tonuserhöhung
	85	60 hfg.	0,2	kurz vorübergehende Tonuserhöhung
	35	20	1,6	bei H_2O vorübergehendes Einsetzen von stärkeren Kontraktionen ohne Tonuserhöhung
			1,6	bei H_2O ⎫ zentrale
			1,6	bei H_2O ⎭ Erregungserscheinungen
Adrenalin	75	40 hfg.	0,65	rasch gespritzt, Exitus
	30	35 hfg.	0,5	langsam injiziert; vorübergehende leichte Tonuserschlaffung
	40	40 hfg.	0,10	bei H_2O Tonuserschlaffung; Aufhören der Motorik
	55	60—35	0,05	Tonuserschlaffung; Aufhören der Motorik; Kleinerwerden der Atmung
Corbasil	35	40 selt.	1,5	vorübergehende kurze Tonuserschlaffung
			2,9	vielleicht kurze Tonuserschlaffung; Kleinerwerden der Atmung

Mittel	Einlauf bei 8 cm Wasserüberdruck		Dosen in mg/kg Tier	Wirkung
	H_2O	NaCl 9%		
Sympatol	25	30 hfg.	2×5	mehrere Minuten anhaltende Beruhigung der Motorik; keine Tonuserschlaffung; deutliche Atemverringerung
	55	55 selt.	10	vielleicht leichte tonuserschlaffende Wirkung; keine Atemwirkung
	85	40 hfg.	5	Beruhigung und Erschlaffung; nach einigen Minuten Wiedereinsetzen der Motorik
	50	15 k.	2×5	Beruhigung der Motorik; keine Tonuserschlaffung
	65—30	35 hfg.	5	kurze Beruhigung der Motorik; keine Tonuserschlaffung
			2,5	o. W.
Ephetonin	85	45 hfg.	15	o. W.
	40	35 hfg.	2×5	keine Wirkung
			10	o. W.
	30	20 hfg.	16,5	bei H_2O o. W.
	20	15 hfg.	40	unsichere Tonuserschlaffung
Dioxyphenyl-äthylamin	40	40 hfg.	10	kurze Beruhigung der Motorik ohne Tonuserschlaffung; Atemverkleinerung
	20	15 hfg.	10	unsichere Wirkung; Kleinerwerden der Motorik
	55	35 hfg.	3×5	kleinere Motorik; keine Tonuserschlaffung
	55	30 hfg.	5	o. W.
Narkotica				
Luminal-natrium	50	60—70 hfg.	—30	o. W.
			100	leichte Tonuserschlaffung bei tiefer Narkose (3 Tage)
	120	80 selt.	30	Tonuserschlaffung ohne wesentliche Beeinflussung der Motorik
Urethan			800	Tonuserschlaffung; Beruhigung der Motorik

Mittel	Einlauf bei 8 cm Wasserüberdruck			Wirkung
	H_2O	NaCl 9%		
Locale Applikation				
Pantocain	50—60	40 hfg.	0,2 %	60 ccm vollkommene Ruhe in der Blase Krämpfe am ganzen Tier bei H_2O rasche Erholung
	40	40 hfg.	0,03 %	80 ccm Tonuserschlaffung; nur kleine Motorik
	80	35 hfg.	0,01 %	o. W.
			0,03 %	Beruhigung der Motorik
Perkain	70		0,1 %	90 ccm; keine Motorik; nach Blasenspülung mit Wasser Wiedereinsetzen der Motorik unter NaCl (9%) Einwirkung
Novokain	20	20 selt.	0,1 %	o. W.
			0,3 %	o. W.
			1 %	Tonuserschlaffung; Beruhigung der Motorik
	90	70 hfg.	0,4 %	o. W.
			0,6 %	Grenze; Beruhigung der Motorik und Tonuserschlaffung
Flores Chamomillae	20	20 hfg.		bei 8 cm Wasserdruck fließen 30 ccm 40° warmen Kamillentee's bei Beruhigung der Motorik ein
	60	20 hfg.		warmes Wasser (38°) hat keinen Einfluß auf die Motorik; kaltes Wasser (16°) ebenfalls keinen Einfluß auf die Motorik Kamillentee (1,5 g auf 100 ccm H_2O) große aber seltene Kontraktionen
Kamillosan	35	50 k		(2,0 ccm auf 100 ccm H_2O) o. W.
	30	30 hfg.		Kamillentee (1,5 g auf 100 ccm H_2O) fließen 40 ccm ein Kamillosan (2,0 ccm auf 100 ccm H_2O) lassen ebenso 40 ccm einfließen.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

I. Resorptiv wirkende Mittel.

1. Morphingruppe.

Morphin:

Bei Morphin wirken Dosen von 0.5 mg kg Tier bereits beruhigend auf die Motorik, ohne sie jeweils ganz ruhig zu stellen: eine Erniedrigung des Tonus läßt sich dabei noch nicht feststellen. Erst bei Dosen von 5,0 mg/kg tritt auch eine sehr starke Erniedrigung des Tonus ein. Auch die Blasenbewegung wird dabei weitgehend stillgestellt.

Codein:

Prinzipiell gleich wie Morphin wirkt Codein, nur sind zur Erreichung der Wirkung erheblich höhere Dosen notwendig. In den Versuchen führten 8,0 — 10,0 mg kg zu einer Beruhigung der Motorik und zu einer Herabsetzung des Tonus. Jedesmal war die Wirkung von Codein kürzer dauernd als wie bei Morphin.

Papaverin:

Auch an der durch Kochsalz gereizten Blase läßt sich ebensowenig wie an der normalen Blase eine antispastische Wirkung des Papaverins eindeutig und regelmäßig nachweisen. Unter 10,0 mg/kg war keine Wirkung zu bekommen. Bei 10.0 mg kg trat nur in einem Versuch eine deutliche Erniedrigung des Tonus mit gleichzeitiger Beruhigung der Motorik ein. Selbst 20 mg kg, die nahe an der krampferregenden Dosis liegen, waren ohne Wirkung.

2. Atropingruppe.

Im Gegensatz zu der Morphingruppe, die bei der gereizten Blase nicht stärker wirken als bei der normalen, erwies sich die durch Kochsalz gereizte Blase gegen die Pharmaka der Atropingruppe empfindlicher.

Atropin:

Dosen von 0,25 mg/kg Atropinum sulfuricum bewirken eine kurzdauernde sofort einsetzende Erniedrigung des Tonus. Der Ausgangspunkt ist nach 10—12 Minuten wieder erreicht. Die Motorik ist dabei völlig ungestört. Von 0,5 — 1.0 mg/kg an tritt eine langanhaltende Tonusherabsetzung mit starker Verminderung der Bewegung ein. Diese Wirkung ist an der spastischen Blase im Gegensatz zu der normalen mit Sicherheit zu erhalten.

Wie außerdem in einem besonderen Vergleichsversuch festgestellt wurde, spricht die durch Kochsalz gereizte Blase auch auf erheblich geringere Dosen an, als die normale.

Atropin. methylobromatum:

Atropinmethylbromat ergab schon bei 0,075 mg/kg eine deutliche Tonuserniedrigung und Aufhören der Kontraktionen, wirkt also etwa doppelt so stark wie Atrop. sulfuric.

Hyoscyaminbrombenzylat:

0,6 mg/kg wirkt ungefähr 10 Minuten lang tonuserniedrigend. Seine Wirkung ist dem Atropinmethylobromat etwa gleichzusetzen. Von Atropinbenzylchlorid sind zur Erreichung derselben Wirkung dagegen 1,5–2,0 mg/kg notwendig.

3. Synthetische Spasmolytika.

Syntropan:

Das synthetisch hergestellte Syntropan zeigt in Dosen bis 14 mg/kg keine Beeinflußung der gereizten Blase.

Oktin:

Oktin wirkt ähnlich unsicher wie Papaverin. 5 mg/kg sind unwirksam, während bei 10 mg/kg eine allerdings nur kurz andauernde Tonuserniedrigung festzustellen war. Die Motorik war dabei nicht wesentlich beeinflußt.

4. Pilokarpingruppe.

Pilokarpin:

Dosen von 0,75 mg/kg bis 2,0 mg/kg erhöhten bei einem Teil der Tiere schlagartig den Tonus und zwar meist bis zur Entleerung der Blase. In diesem Zustand verharrt die Blase längere Zeit ohne Motorik. In einigen anderen Fällen war die Wirkung auf den Blasentonus weniger deutlich, es wurden aber, wohl als Folge eines spastischen Zustandes der Muskulatur, die Ausschläge der Bewegungen erheblich schwächer. Bei den verwandten Dosen war auch die Atmung und Darmperistaltik beeinflußt. Auf den durch 2,0 mg/kg Pilokarpin erzeugten Spasmus wirkte Atrop. sul-

furic. von 0,7 mg kg an und Atropin. methylobromat. von 0,1 mg/kg an tonuserschlaffend und kontraktionshemmend: auch hier wirkt Atropinmethylobromat stärker und länger als Atrop. sulfuric.

Acetylcholin:

0,2 mg kg zeigt eine wechselnde Wirkung: entweder tritt eine kurzdauernde Tonuserhöhung ohne Änderung der Motorik auf oder ein vermehrtes ebenso kurz anhaltendes Einsetzen der Bewegungen ohne Tonuserhöhung. Höhere Dosen konnten wegen Allgemeinerscheinungen (Krampfbereitschaft) nicht angewendet werden.

5. Adrenalingruppe.

Adrenalin:

Adrenalin wirkt schon in Dosen von 0,05 mg/kg (die sehr langsam injiziert wurden) vorübergehend tonuserniedrigend, auch wird die Motorik stillgelegt. Höhere Dosen (bis 0,6 mg kg) langsam injiziert, wirkten stark tonuserniedrigend.

Corbasil:

Gleichsinnig wirkt Corbasil: zur Erreichung einer Wirkung sind 1,0 — 1,5 mg/kg notwendig.

Sympatol:

Auch Sympatol setzt in Dosen von 5 mg/kg für 6 — 8 Minuten in geringem Maß den Tonus herab. Steigerung der Dosen bis 15 mg kg vermochten den Effekt nicht zu verstärken. Die Wirkung ist nicht so sicher zu erzielen wie bei Adrenalin und Corbasil. Auf durch Pilokarpin erzeugte Spasmen hatte es keinen Einfluß.

Ephetonin:

Ephetonin ließ bis 40,0 mg kg keine Wirkung an der Blase erkennen, hingegen zeigt Dioxyphenyläthylamin eine merkliche, allerdings nicht erhebliche Beeinflussung der Blase in Dosen von 10,0 mg/kg. Der Tonus war dabei nur wenig beeinflußt.

6. Narkotica.

Wie bei der normalen Blase wirkt auch am Kochsalz-Spasmus tiefe Allgemeinnarkose tonussenkend. Durch Äther sowie durch Urethan (0,8 g kg)

wird der Tonus erniedrigt und die Motorik beruhigt. Luminalnatrium 30,0 mg/kg setzte für etwa 12 Minuten den Tonus der Blase bei erhaltener Motorik herab. Die Narkose war dabei so tief, daß volle Muskelerschlaffung bei erhaltenem Cornealreflex eingetreten war; nach einer halben Stunde war das Tier noch somnolent, und beim Abbinden fiel es in Seitenlage. 100.0 mg/kg Luminalnatrium verstärkten den antispastischen Effekt an der Blase nicht, sondern verlängerten nur die Wirkung.

Örtliche Einwirkungen

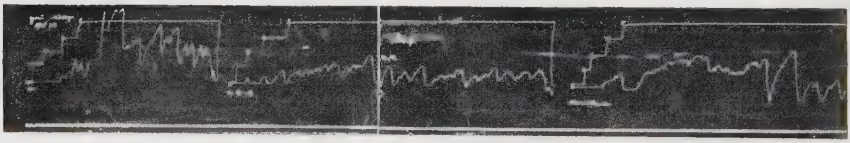
Lokalanästhetika:

In einigen weiteren Versuchen wurde der Einfluß der sensiblen Lähmung auf die Motorik der Blase untersucht. Es wurde hierbei die Blase zunächst mit Kochsalz gereizt, dann entleert und wiederum mit Kochsalzlösung, die das Lokalanästhetikum in Lösung enthielt, aufgefüllt. Unter der Einwirkung des Lokalanästhetikums wurde die Motorik sehr rasch gelähmt, außerdem trat eine starke Erschlaffung der Blase ein. Die wirk-

Kurve 1

Wirkung von Kamillentee und Camillosan.

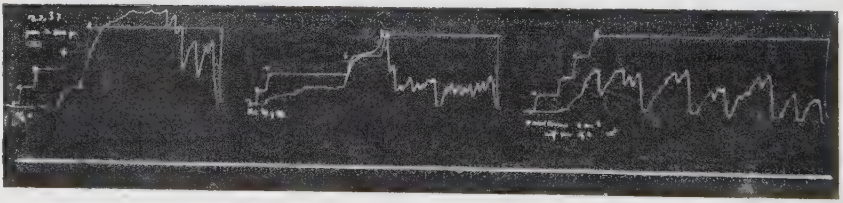
a. Kamillentee.



Wasser Kochsalz 9 % Kamillentee

Kurve 2

b. Camillosan.



Wasser Kochsalz 9 % Camillosan

samen Grenzkonzentrationen sind für Novocain 0,6 %, für Pantocain 0,03%; Percain hat etwa die gleiche Wirkung wie Novocain.

Flores Chamomillae:

In ähnlicher Weise wurde die vielfach zu entzündungswidriger Behandlung verwendete Kamille geprüft. Da die Kochsalzreizung lange Zeit anhält, wurden die Kamillenpräparate in wässeriger Lösung angewandt. Wir prüften eine Abkochung von Flores Chamomillae (1,5 g auf 100,0 ccm) sowie eine Lösung von Kamillosan (Homburg) (2,0 ccm auf 100,0 Leitungswasser). Die Lösungen kamen teils körperwarm, teils kalt zum Einfluß. In beiden Fällen ließ das Tier mehr einfließen und zeigte größere und seltenere Kontraktionen, ein Zeichen dafür, daß der vorher bestehende Spasmus teilweise gelöst wurde (s. Kurve 1).

Körperwarmes (39° C) und kaltes (18°) Wasser nach Kochsalzreiz hatten keinen Erfolg, bewirkten eher eine leichte Abwehrbewegung im Sinne einer Tonussteigerung.

Zusammenfassung.

Mit einer am Pharmakologischen Institut Tübingen ausgebildeten Methode wurde an der durch Spülung mit hypertonischer Kochsalzlösung spastisch gereizten Blase des Kaninchens eine Reihe antispastisch wirkender Mittel untersucht.

Auch die spastische Blase zeigt wie die normale erhebliche Schwankungen ihrer Ansprechbarkeit.

Trotzdem ließen sich folgende Ergebnisse sicherstellen:

Morphin wie Codein wirken sehr deutlich auch an der spastischen Blase spasmenlösend. Die Dosen sind dabei dieselben wie bei der reizlosen Blase.

Papaverin wirkt an der spastischen Blase ebenso unsicher und schwach tonussenkend wie an der nicht mit Kochsalz gereizten Blase.

Hingegen wirken am Kochsalz-Spasmus die Atropinpräparate weitaus sicherer als an der normalen Blase.

Pilokarpin und Acetylcholin verstärken die durch Kochsalz hervorgerufene Wirkung. Diese Verstärkung ist durch Atropinpräparate, aber nicht durch adrenalinähnliche Mittel wieder zu beheben.

Verschiedene sympathische Präparate wie Adrenalin, Corbasil, Sympatol, Dioxyphenyläthylamin, zeigen ebenfalls eine kurzanhaltende mäßige antispastische Wirkung. Ephetonin wurde für unwirksam befunden, Oktin war im Gegensatz zur normalen an der spastischen Blase, allerdings auch nur für kurze Zeit, spasmenlösend.

Auch an der gereizten Blase lassen in tiefer Narkose Tonus und Motorik nach.

Lokale Aufhebung der Sensibilität durch Lokalanästhetika erzeugt auch an der spastischen Blase den Zustand einer Blasenlähmung.

Kamillentee und Kamillosan (als Einlauf in die Blase) wirken deutlich spasmenlösend.

Lebenslauf.

Am 19. September 1913 wurde ich in Stuttgart als Sohn des Oberregierungsrats Karl Christ und seiner Ehefrau Luise, geb. Haußmann, geboren. In Stuttgart besuchte ich die Elementarschule, anschließend das Realgymnasium und das Reformrealgymnasium, an dem ich 1932 das Abitur absolvierte. Darauf widmete ich mich dem medizinischen Vorstudium an der Universität Tübingen. Hier legte ich auch 1934 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach je einem klinischen Semester in München und Kiel studierte ich die weiteren Semester in Tübingen, wo ich im Herbst das Staatsexamen abzulegen gedenke. Von April 1936 bis März 1937 beschäftigte ich mich im Pharmakologischen Institut bei Herrn Prof. Dr. Haffner mit Untersuchungen über die mechanische Funktion der Harnblase am lebenden Kaninchen.

Karl Christ.